

ارتباط بین فعالیت L. D. H. و مقدار کلسیم سرم

دکتر ناصر مهدوی* دکتر حسن نفیسی**

مقدمه :

در حین انجام آزمایشهای جاری در آزمایشگاه و هم چنین مطالعه جوابهای آزمایش در بخش متوجه شدیم که در بعضی از بیماران بدون هیچگونه دلیلی که بر ما روشن باشد فعالیت LDH سرم بالاتر از مقدار طبیعی است و ظاهراً این فعالیت زیاد، هیچگونه ارتباطی با هیچیک از بیماریهایی که معمولاً سبب ازدیاد فعالیت آنزیم مذکور میشوند ندارد.

به هنگام مطالعه برای جستجوی علت این امر یک مورد بیمار مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی مزمن اولیه مشاهده گردید که فعالیت LDH خون او بالاتر از طبیعی بود و رفته رفته در حین معالجه و طبیعی شدن مقدار کلسیم سرم فعالیت آنزیم مذکور نیز بحد طبیعی بازگشت. در این موقع مقالهای از Stoner و همکارانش [۱۶] بدست ماریسید که کمکیهای شایانی به ادامه این مطالعه کرد.

منظور از تهیه این گزارش نشان دادن تغییرات فعالیت LDH در اثر تغییرات غلظت کلسیم خون (بدون توجه به علت آن) میباشد. افزایش فعالیت LDH خون در آذردگیهای دستگاههای مختلف بدن و همچنین بیماریهای گوناگون مانند: کمخونی پر نیسیوز [۵] و سایر کمخونیهای مکالوبلاستیک [۹]، انفارکتوس میوکارد [۱۵]، انفارکتوس کلیه [۱۳]، آمبولی ریه و لوسمی [۱۷] معین و مشخص شده است. LDH به مقدار زیاد در عضله قلب، بافت کلیه و عضلات مخطط وجود دارد. شرایط ساخت و آزاد شدن

این آنزیم هنوز کاملاً روشن نیست. مواد و روش: از کلیه بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفتند فقط در ۸ نفر موفق شدیم که فعالیت LDH و مقدار کلسیم سرم آنها را قبل از درمان تعیین و سپس آزمایشهای مذکور را در حین درمان چندین بار تکرار نموده و سیر تغییرات کلسیم و LDH خون را دقیقاً معین نماییم.

فعالیت LDH خون بطریقه Cabaud و Wroblowski تعیین شده و مقدار طبیعی آن ۲۰۰-۵۰۰ واحد در میلی لیتر سرم میباشد [۳]. کلسیم خون با روش تیترا تور آکسفورد انجام شده و مقدار طبیعی آن ۸/۵-۱۰/۵ میلی گرم در صد و یا ۴/۲۵-۵/۲۵ میلی اکی والان در لیتر [۱۲] است. فسفر خون بطریقه Benedict انجام شده و مقدار طبیعی آن در اشخاص بالغ ۲/۷ میلی گرم و در کودکان ۵ میلی گرم درصد میباشد [۵]. فسفاتاز قلیائی بروش King-Armstrong انجام شده و مقدار طبیعی آن ۷/۲-۱۱/۸ واحد در ۱۰۰ میلی لیتر است [۱۰].

سبب بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفتند بین ۱۶ تا ۷۰ سال بود. یک مورد (گ-ج) مبتلا به کم کاری مزمن اولیه غده پاراتیروئید، یک مورد (ج-م) هیپوپاراتیروئیدی در اثر ادنوم غده پاراتیروئید، یک مورد (ن-ک) مبتلا به استئومالاسی و بقیه بیمارانی مبتلا به نارسائی حاد و مزمن کلیه بودند.

** گروه بیماریهای داخلی

* گروه آزمایشگاه بالینی

بیمار اول (گ-ج) با کاتاراکت دوطرفه، اختلالات روانی و نشانه‌های واضح تنان برای درمان مراجعه کرده (درد و سال قبل مدت کوتاهی درمان عیبه کالسمی را شروع نموده ولی بعملی بد درمان

ادامه نداده است). کلسیم خون ۷ میلی گرم، فسفر ۴/۶ میلی گرم و فسفاتاز آلکالن ۶/۴ واحد کینک در ۱۰۰ سانتی متر مکعب بود (هیپوپاراتیروئیدی مزمن اولیه).

تابلو شماره یک - تغییرات کلسیم خون و L. D. H. سرم بیماران.

شماره	نام	سن	تشخیص بیماری	تاریخ	کلسیم میلی گرم / ۱۰۰	L. D. H. واحد در میلی لیتر	درمان
۱	گ-ج	۳۰	کم کاری مزمن اولیه غدد پاراتیروئید	۵۱/۱/۲۹ ۵۱/۲/۱۶ ۵۱/۳/۳۱	۷ ۸۰۸ ۹۰۶	۹۰۰ ۵۶۰ ۴۸۰	کلسیم و ویتامین D
۲	ج-م	۲۶	پرکاری غدد پاراتیروئید در اثر ادرانوم	۵۱/۱۲/۴ ۵۲/۲/۱۰	۱۱ ۷۰۲	۳۴۰ ۷۰۰	قبل از عمل ۱۰ روز بعد از عمل
۳	ن-م	۲۶	استئومالاسی	۵۱/۲/۱۹ ۵۱/۳/۹	۶۰۵ ۸۰۴	۷۰۰ ۴۴۰	کلسیم تزریقی و خوراکی و ویتامین D
۴	ز-ح	۲۰	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۸ ۵۱/۷/۱۶	۵۰۶ ۷۰۶	۱۸۸۰ ۷۸۰	دیالیز، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
۵	ع-ک	۴۵	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۱۶ ۵۱/۷/۳۰ ۵۱/۸/۸ ۵۱/۸/۲۰	۷ ۸ ۷ ۷	۸۴۰ ۳۶۰ ۷۰۰ ۸۲۰	دیالیز، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
۶	پ-ر	۱۶	نارسائی مزمن و کامل کلیه	۵۱/۷/۱۶ ۵۱/۷/۱۹ ۵۱/۷/۲۷ ۵۱/۷/۳۰ ۵۱/۸/۸ ۵۱/۸/۱۰	۶۰۵ ۵۰۲ ۷۰۷ ۵۰۲ ۷۰۸ ۷۰۷	۸۸۰ ۱۲۲۰ ۷۴۰ ۱۱۲۰ ۵۰۰ ۷۸۰	دیالیز صفاقی، همودیالیز و تنظیم الکترولیت
۷	ش-ه	۷۰	سندرم نفروتیک	۵۱/۷/۲۸ ۵۲/۲/۲۰	۶۰۸ ۱۰۰۴	۵۲۰ ۴۴۰	درمان علامتی
۸	م-ب	۲۴	توبولو نفریت حاد	۵۱/۸/۸ ۵۱/۸/۱۵	۵۰۷ ۱۰	۱۴۴۰ ۶۴۰	درمان علامتی

(م-ب) در اثر استعمال سولیمه و متعاقب آن آنوری مراجعه نموده اند .

نتیجه : نتایج حاصله در تابلوی شماره یک خلاصه شده است .
مقدار کلسیم بیماران قبل از درمان ۵/۲-۷ میلی گرم فقط در یک مورد ۱۱ میلی گرم درصد و فعالیت LDH در سرم بیماران قبل از درمان ۳۴۰-۱۸۸۰ واحد در میلی لیتر سرم بوده است . در حین درمان سیر تغییرات کلسیم و LDH در سرم کاملاً در جهت عکس یکدیگر بوده و برای مثال سیر تغییرات دوعال مذکور در دو بیمار (پ-ر و گ-ج) در شکلهای شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است .

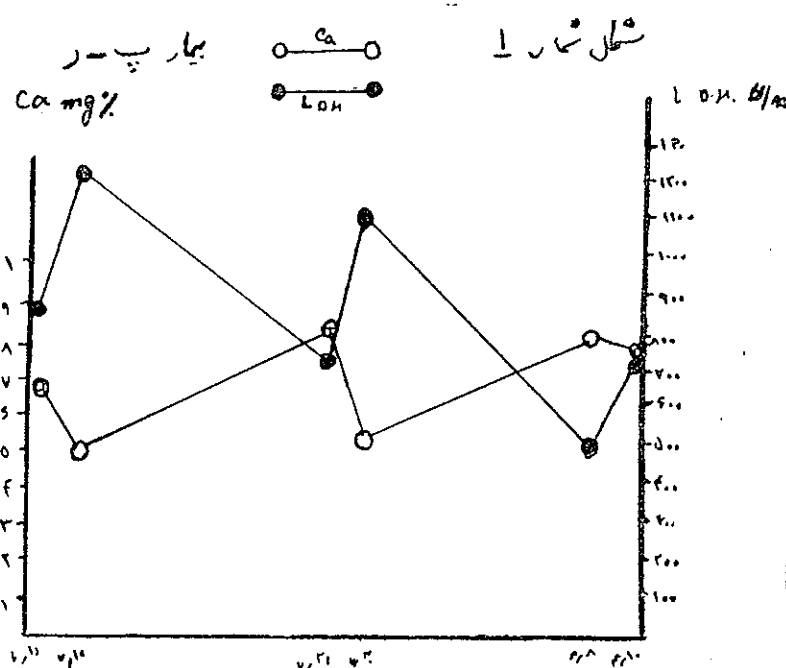
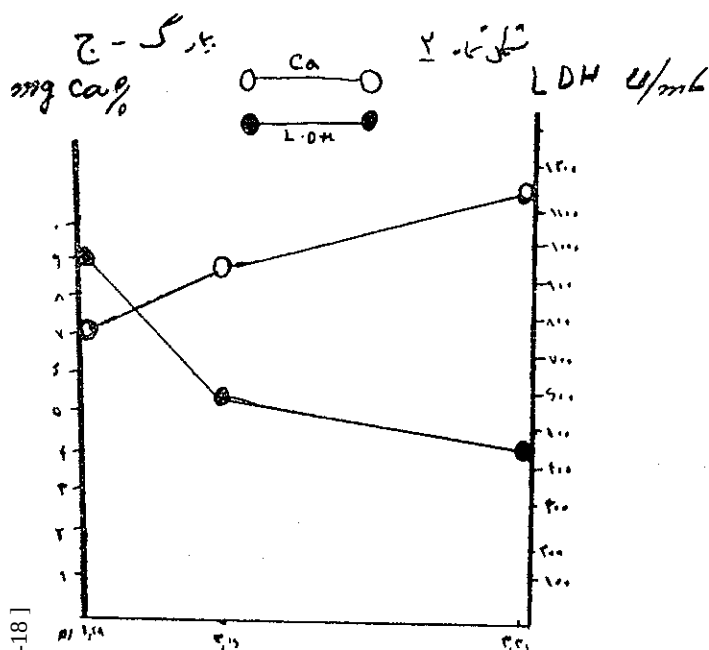
در بیمار اول (گ-ج) کلسیم خون قبل از درمان ۷ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب و فعالیت LDH ۹۰۰ واحد بوده است که بتدریج با بهبود علائم بالینی بیمار و با افزایش مقدار کلسیم خون به ۹/۶ میلی گرم درصد ، فعالیت LDH تنزل نموده و به ۴۸۰ واحد رسیده است . در بیمار دوم (ج-م) که مبتلا به پرکاری غده پاراتیروئید وادنوم غده پاراتیروئید بود قبل از عمل جراحی ، کلسیم

بیمار دوم (ج-م) که بادردهای شدید پراکنده در اندامها مراجعه نموده و در رادیوگرافی که از او بعمل آمد کیستهای متعدد در استخوانها مشاهده شد . کلسیم خون ۱۳ و ۱۱ گرم درصد و فسفاتاز آلکالین ۹۶ واحد کینگ . بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت وادنوم غده پاراتیروئید برداشته شد (هیپرپاراتیروئیدی در اثر ادنوم) .

بیمار سوم (ن-م) بادردهای شدید و پراکنده در اندامها مراجعه نموده در رادیوگرافی دکالسیفیکاسیون شدید استخوانی و ضایعات استخوانی مشاهده شد . کلسیم خون ۵/۶ میلی گرم ، فسفر ۴/۶ میلی گرم و فسفاتاز آلکالین ۳۰ واحد کینگ در ۱۰۰ سانتی متر مکعب خون (استئومالاسی) .

سه نفر از بیماران (ز-ح) (ع-ک) (پ-ر) با علائم کامل نارسائی مزمن کلیوی مراجعه کرده و تحت درمان همودیالیز ، دیالیز صفاقی و تنظیم الکترولیت قرار گرفتند .

یک بیمار (ش-ه) با خیز و پروتئینوری شدید و بیمار دیگر



شکلهای ۱ و ۲ - نمودار تغییرات کلسیم و LDH در سرم دو بیمار

مشاهده شد و مقدار کلسیم خون به ۸/۴ میلی گرم درصد افزایش و فعالیت LDH به ۴۴۰ واحد کاهش یافت .

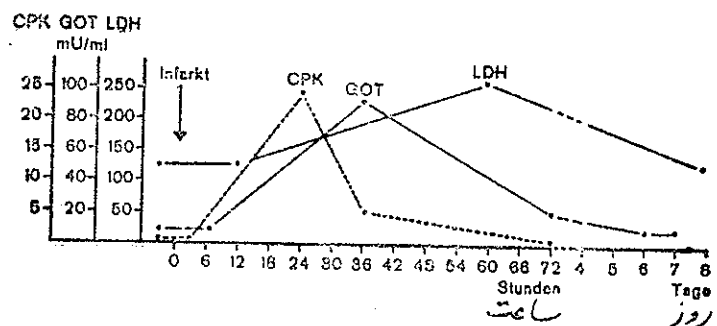
در پنج بیمار دیگر که همگی مبتلا به ضایعات مزمن وحاد کلیه (کلومرول-لوله) بودند افزایش فعالیت LDH کاملاً همزمان با کاهش کلسیم خون بود . با تنظیم الکترولیت های خون ، دیالیز صفاقی و همودیالیز که اندکی موجب افزایش کلسیم خون را فراهم می نمود

خون ۱۱ میلی گرم درصد و فعالیت LDH ۳۴۰ واحد بود بعد از عمل جراحی (۱۰ روز بعد) کلسیم خون ۷/۶۲ میلی گرم درصد و فعالیت LDH به ۷۰۰ واحد تغییر نمود . در بیمار سوم (ن-م) که مبتلا به استئومالاسی بود کلسیم خون قبل از درمان ۵/۶ میلی گرم درصد و فعالیت LDH ۷۰۰ واحد بوده است که با تجویز ویتامین D ، کلسیم خوراکی و تزریقی و همچنین رژیم غذایی ، بهبودی نشانه های بالینی

بسرعت از فعالیت LDH کاسته می‌شد. برای مثال می‌توان سیر تغییرات کلسیم و فعالیت LDH خون بیمار (پ-ر) که نشان دهنده تغییرات مذکور است ذکر نمود. زمانی که کلسیم خون بیمار مذکور به $5/2$ میلی گرم در صد تنزل کرد فعالیت LDH به 1220 واحد افزایش یافت و هنگامی که کلسیم خون به $7/8$ میلی گرم در صد افزایش یافت فعالیت LDH به 500 واحد تنزل نمود. متأسفانه از بیماران نتوانستیم آزمایش منیزیم و ایزوآنزیمهای LDH را بعمل آوریم.

بحث

افزایش فعالیت LDH در بیماریهایی مانند: کمخونی مگالوبلاستیک، پرنسپوز [۷]، سایر کمخونیهای مگالوبلاستیک [۹-۱۹]، انفارکتوس میوکارد [۱۵]، انفارکتوس ریه [۱۷]، انفارکتوس کلیه [۱۳] و تومورهای بدخیم [۱۱] دیده می‌شود. نیمه عمر این آنزیم در جریان خون در حدود ۳۶ ساعت می‌باشد [۸] و تغییرات آن با مقایسه با دو آنزیم S.G.O.T., C.P.K. در شکل شماره ۳ نشان داده شده است.



شکل شماره ۳

افزایش فعالیت LDH در کم کاری و پرکاری غدد پارائیروئید تاکنون گزارش نشده است و فقط در ۶ مورد هیپوپارائیروئیدی توسط Stoner و همکارانش که همراه با کم شدن کلسیم خون بوده منتشر شده است.

Stoner و همکارانش معتقدند که احتمالاً تقلیل کلسیم خون سبب افزایش فعالیت LDH می‌شود و مکانیسم آن هنوز کاملاً شناخته نشده است [۱۶].

افزایش فعالیت LDH در کم کاری غده تیروئید (میکزدم) را مربوط به دو عامل عضلانی و تقلیل کاتابولیسم آنزیم در جریان خون میدانند [۱۵].

در بیماران مبتلا به استئومالاسی تاکنون توجهی به تغییرات فعالیت این آنزیم نشده است. بیمار (ن-م) هیچیک از دلائلی

را که معمولاً سبب افزایش فعالیت LDH می‌شوند نداشته و ضمناً متعاقب درمان با کلسیم و ویتامین D و همچنین با بهبودی علائم بالینی و افزایش کلسیم خون، LDH نیز بعد طبیعی بازگشته است. بطور تجربی در آزمونهای گاه، در قلب جدا شده موش، در محیط بدون کلسیم و منیزیم افزایش شدید فعالیت LDH را در داخل محیط مشاهد نمودند و با افزودن کلسیم و منیزیم به محیط مذکور فعالیت LDH تقلیل یافته و علت این امر شاید سبب ایجاد اختلال در غشاء سلولی باشد [۶]. در گزارش Stoner ذکر شده است که در مطالعات تجربی بر روی حیوانات مبتلا به بدی تغذیه در ابتدای امر افزایش فعالیت LDH مشاهده گردیده است. در کمخونیهای فقر آهن و سایر کمخونیهای دیگر غیر همولیزی معمولاً افزایش فعالیت LDH مشاهده نمی‌شود [۵].

افزایش فعالیت LDH در بیماریهای مختلف کلیه مانند: گلوMERولو نفریت حاد و مزمن، پیلو نفریت مزمن، نکروز حاد لوله [۱ و ۱۲] و انفارکتوس کلیه [۱۳] ثابت شده است و احتمالاً عوامل دیگری مانند کمخونی، بدی تغذیه و لاغری نیز در افزایش فعالیت LDH مؤثر است.

فعالیت LDH در افراد بیمارانی مبتلا به بیماریهای کلیوی زیاد می‌شود و حتی قبل از نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی کاملاً مشخص است و هیچگونه رابطه‌ای با تغییرات LDH خون ندارد [۱۲]. تغییرات مذکور با اوره خون نیز ارتباطی ندارد همچنانکه در آزمایشات بیمار (بی) کاملاً مشهود است.

با توجه به نیمه عمر کوتاه LDH ظاهرأ عوامل فوق الذکر نمیتواند به تنهایی باعث تغییرات سریع فعالیت این آنزیم شوند خصوصاً که در تمام موارد، تغییرات فعالیت آنزیم LDH همراه با تغییرات کلسیم خون بوده متعاقب جهت عکس یکدیگر، و هر زمان که دیالیز انجام گرفته و الکترولیتها تنظیم شده و اندکی کلسیم خون افزایش یافته از فعالیت LDH سرعت کاسته شده است. بوسیله الکترودورز LDH نشان داده شده است که ایزو-

آنزیمهای ۱ و ۲ و ۳ به ترتیب خاص بافتهای قلب، کلیه و گلبول قرمز و ایزوآنزیمهای ۴ و ۵ ویژه سلولهای کبدی، عضلات مخطط وریه می‌باشد [۱۴ و ۱۲].

بطور کلی ایزوآنزیمهای LDH در اغلب بافتهای بدن به نسبتهای مختلف وجود دارند ولی بعضی از آنها در برخی از بافتها بطور اختصاصی بیشتر است و نسبت خاصی دارند [۱۸].

در مطالعات Stoner و همکارانش در سه مورد هیپوپارائیروئیدی

در اینجا لازم میدانند از خانم صدیقه مهدوی کارشناس آزمایشگاهی مرکز پزشکی پهلوی که در انجام آزمایشها با کمک کرده اند تشکر نماید .

خلاصه

در هشت بیمار که بعلل مختلف (هیپوپاراتیروئیدی - هیپر پاراتیروئیدی - استئومالاسی - نارسائی حاد و مزمن کلیه) مراجعه کرده بودند آزمایش کلسیم و LDH خون قبل ، هنگام و بعد از درمان بعمل آمد . آزمایشهای مذکور تا حد امکان تکرار و با هم مقایسه گردید . نتایج حاصله در جدول شماره یک و شکل های شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است . این آزمایشات مشخص نمودند که در مواقعی که مقدار کلسیم خون تنزل مینماید افزایش واضح فعالیت L.D.H. مشاهده میشود و برعکس .

علت این ارتباط تاکنون معلوم نشده است .

افزایش ایزوآنزیمهای ۱ و ۲ و ۳ مشاهده شده که هیچگونه نشانه ای که دال بر آزرده گی قلب، کلیه و یا گلبول قرمز باشد وجود نداشته است . با توجه به نکات فوق میتوان نتیجه گرفت که احتمالاً ممکنست کمبود کلسیم خون باعث اختلال در دیواره سلولی شده و آنزیم بیشتری از سلول خارج گردد همچنانکه آزمایشات Streffer و Williamson بر روی سلولهای کبد موش و همچنین مطالعات Feuvray و Leiris بر روی سلولهای قلب موش [۶] موید این نظریه میباشد . آزمایش منیزیم خون و الکتروفورز آنزیم LDH در تعداد بیشتری از بیماران ممکنست به روشن شدن علت حقیقی این پدیده کمک نماید .

با توجه به گزارشاتی که تاکنون شده است تقلیل کلسیم سرم همراه با افزایش LDH در موارد زیر تعیین شده است :

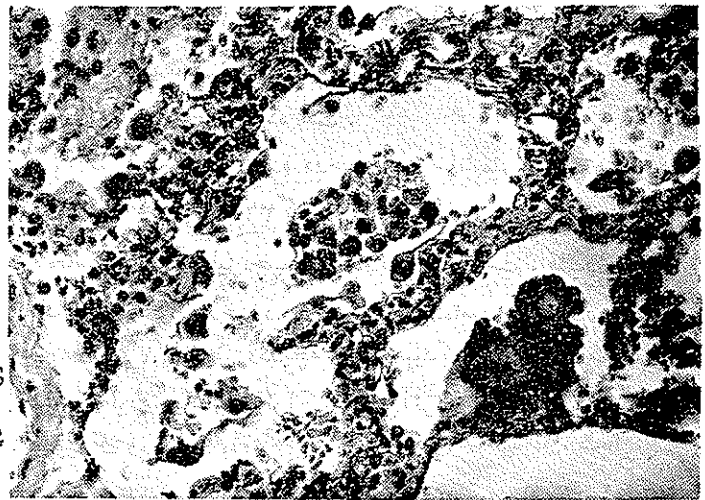
۷ مورد هیپوپاراتیروئیدی و یک مورد هیپر پاراتیروئیدی .

پنج مورد نارسائی مزمن و حاد کلیه ، یک مورد استئومالاسی و دو مورد بدی جذب .

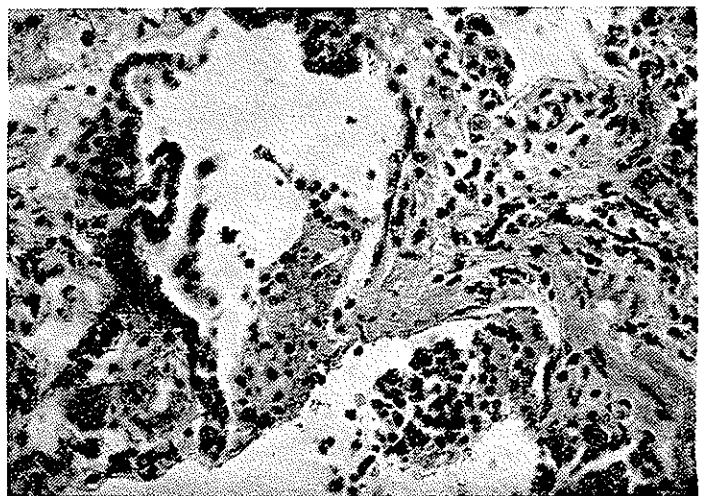
References

- 1- Amador E., Dorfman L. E. and Wacker, Ann Int. Med. 62:30-40. 1965
- 2- Belcher R., Close R. A. and West T. S. Chemist-Analyst, 2: 48. 1958
- 3- Cabaud P. G. and Wroblowski F., Am. J. Clin. Path. 30: 234. 1958
- 4- Close R. A., et al, Analyt. Chim. Acta, 23: 261. 1960.
- 5- Frankel S., L. Gradwohl's, Cli. Lab. Methods and Diagnosis 190, 6 th ed. Sainthouis Mosby Co. 1963
- 6- Feuvray D. et Deleiris J., J. Physiologie' 63:2,48A. 1971.
- 7- Goldfarb T. G., Fapp B. J., Amer. J. Med. 34:4' 578. 1963
- 8- Hess Benno, Enzyme im Blutplasma, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 52: 93. 1966.
- 9- Hoffbrand A. V., Skremenchuzky M: B. et al: Brit M. J. 5 March, 577. 1966
- 10- King - Armstrong, Wootton I. D. P., Micro -Analysis in Medical Biochemistry, 101, 4 th. ed. London. 1964
- 11- Latner A. L., Turner D. M. and Way, S. A. Lancet. 15 Oct. 814. 1966
- 12- Lindy S., Kahan Paa K. et al. J. Lab. Clin. Med. 76: 5, 756. 1970
- 13- London I. L., et al, Arch. Int. Med. 121: 1-87. 196g
- 14- Massey W. H., Dennis D. L., Fletcher W. S. and Wood C., Amer. J. Sur. 122: 2, 209. 1971
- 15- Sohel P. E. Shell N. E., Circulation. 45: 2, 471. 1972
- 16- Stoner R. E., Williams J. B., Connor T. B. and Brager S. H., Metabolism 20: 5;464. 1971.
- 17- Tellez - Giron E. M., Ramos C. et al.: J. Lab. Clin. Med., 73: 3, 495. 1969
- 18- Vesell E. S. Surgical. Clin. N. Amer.; 49:3; 571 1969.
- 19- Winstou R.M., Warbutton F. G., Stott A. Brit. J. Haematology, 419 : 587. 1970.

اکثریت قریب باتفاق فضاهای هوایی انتهائی پر شده و جای خالی باقی نمانده است (شکل ۴). بطوریکه در بعضی برشها منحصرانمای بافت توپری دیده میشود. نکته اساسی آنست که اکثر خانه های ششی و فضاهای هوایی انتهائی بتوسط عناصر سلولی درشت که دارای سیتوپلاسم اسیدوفیل و هسته های گرد میباشد اشغال شده است. این سلولها بصورت صفحات تفلس یافته و یا بشکل پراکنده میباشد. و در بین آنها سلولهای چندهسته ای تیپ ژانت نیز نادر نیست (شکل ۵). سلولهای جداره خانه های ششی و فضاهای هوایی انتهائی نیز افزایش و ازدیاد واضحی را نشان میدهد (شکل ۶).



شکل ۵- در یکی از خانه های ششی سلول ژانت با تعداد فراوان هسته دیده میشود. در داخل خانه ششی سلولهای پنوموسیت غرا نولر مشاهده میشود.



شکل ۶- ازدیاد شدید سلولهای جداره دیده میشود. به علاوه پرولیفر لیون سلولهای پنوموسیت نوع دوم در خانه ششی و انقباض لیون سلولهای آماسی تک هسته ای و فیبروز وجود دارد.

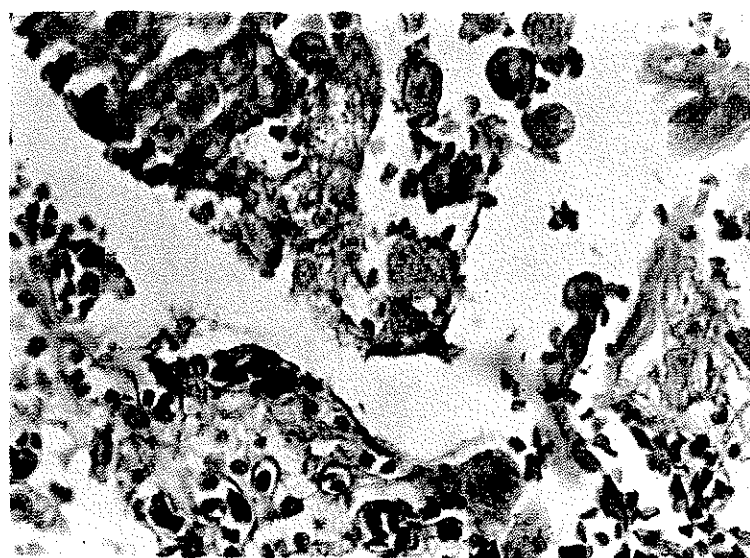
این سلولها و سلولهای داخل خانه های هوایی عموماً بزرگتر از سلولهای ماکروفاژ معمولی و یا آلئولی بوده و در سیتوپلاسم اکثر آنها دانه های پراکنده قهوه ای تا زرد رنگ دیده میشود. در نقاطی که تراکم بافتی کمتر بوده این سلولها در اطراف برونشهای تنفسی نیز دیده میشوند. جدار خانه های ششی و فضاهای هوایی ضخیم تر از معمول و در آن ارتشاح لنفوسیتی خفیف همراه با فیبروز و افزایش بافت عضلانی دیده میشود. سلولهای پلاسموسیت و ائوزینوفیل نیز که نشانه پنومونیت بینایی مزمن است مشاهده شد (شکلهای ۴ و ۶).

سلولهای داخل آلئولی معمولاً گرد میباشد بجز در مواردیکه بصورت صفحات قرار گرفته اند که در این صورت چند سطحی و منظره ای تلیالی دارند. گرچه در بعضی نقاط بخصوص در اطراف برونشها این سلولها کشیده و منظره دوکی شکل ایجاد کرده اند. برای تفکیک این سلولها از سلولهای آلئولی ماکروفاژیک رنگ آمیزی آهن انجام گرفت و منفی بوده است (شکلهای ۷ و ۸) ولی همین دانه ها در رنگ آمیزی بطریقه هوشچکس ماکمانوس پرئودیک اسیدشیف (Periodic Acid Schiff) دارای واکنش مثبت P.A.S بوده اند. (شکلهای ۹ و ۱۰) معذک در بین سلولهای مزبور سلولهای پلی نوکلئولنفوسیت و سلولهای واکوئل دار نیز بطور پراکنده مشاهده شد (شکل ۱۱) در هیچیک از برشها نکروز مشاهده نشد، یافته های میکروسکوپی فوق مؤید ذات الریه بینایی تفلسی است [۱۰] در بعضی برشها کانونهای آماس قدیمی و فیبروز غیر یکنواخت و نیز کانونهای پر نکوپنومونی مشاهده شد. کانونهای برنشیکتازی کیستیک و منظره لانه زنبوری در اکثر برشها ملاحظه گردید (شکل ۱۲) شواهدی که دلالت بر سل یا آماس اختصاصی دیگر نماید در برشها ملاحظه نگردید. در هیچیک از برشها غشاء هیالین و یا مواد پروتئینی داخل آلئولی مشاهده نشد.

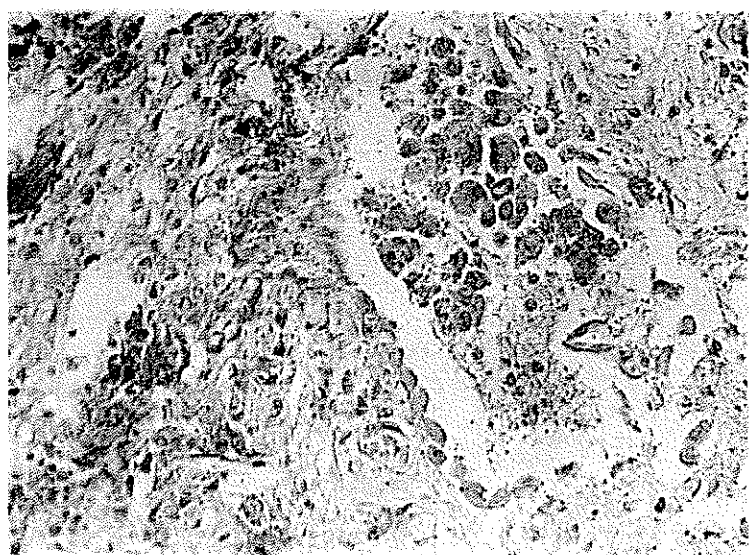
بحث:

نمای بالینی و منظره آسیب شناسی شباهت کاملی به بیماری DIP دارد و با مقایسه با برشهاییکه از بیماران دکتر لیبوردرسترس بوده است، بیماری کاملاً قابل انطباق با موارد مشاهده شده توسط آنها می باشد.

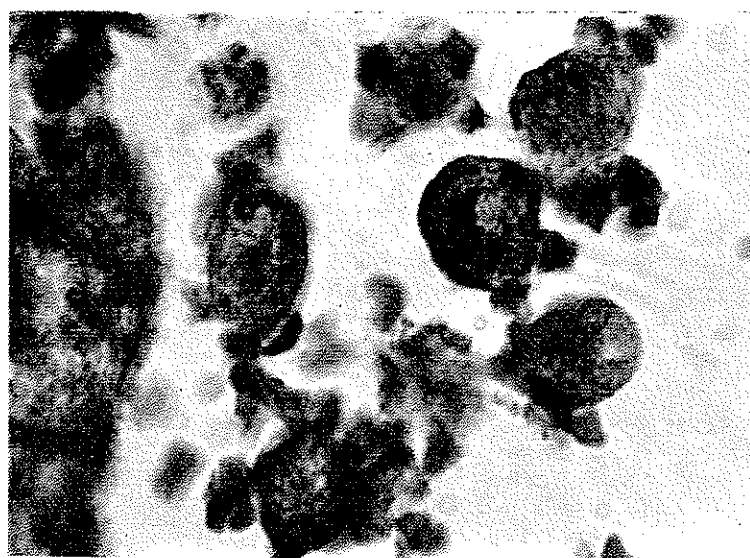
این بیماری با پرولیفراسیون شدید و تفلس سلولهای درشت



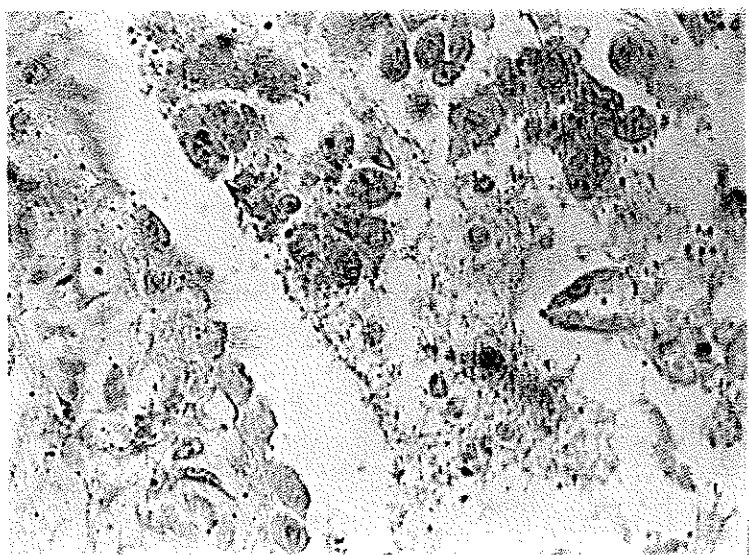
شکل ۹- رنگ آمیزی P.A.S. در داخل سلولهای موجود در داخل
آلئولهای ریه، دانههای P.A.S. مثبت که برنک ارغوانی درآمده اند
دیده میشود.



شکل ۷- رنگ آمیزی Perl's برای تجسس آهن در ماکروفاژها
در داخل سلولها دانههای قهوه ای رنگ، رنگ آهن را بخود نگرفته است



شکل ۱۰- مشا به شکل بادریخت نمای قویتر. دانههای P.A.S. مثبت
ارغوانی در داخل سیتوپلاسم سلولها بخوبی دیده میشود.

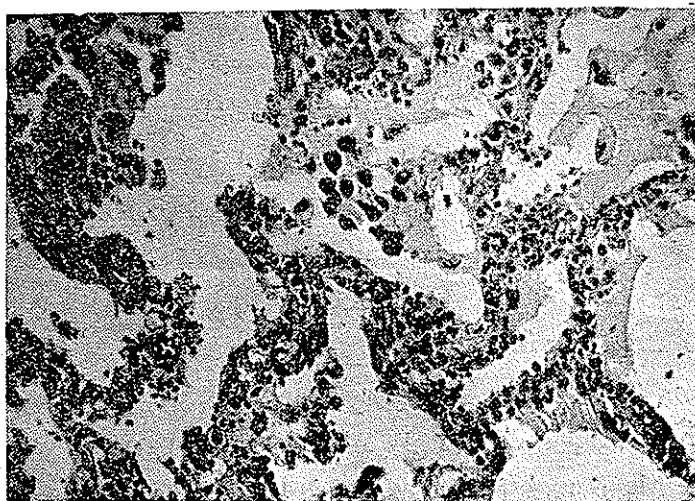


شکل ۸- مشا به شکل ۷ بادریخت نمای قویتر، عدم وجود آهن را در
سلولها نشان میدهد.

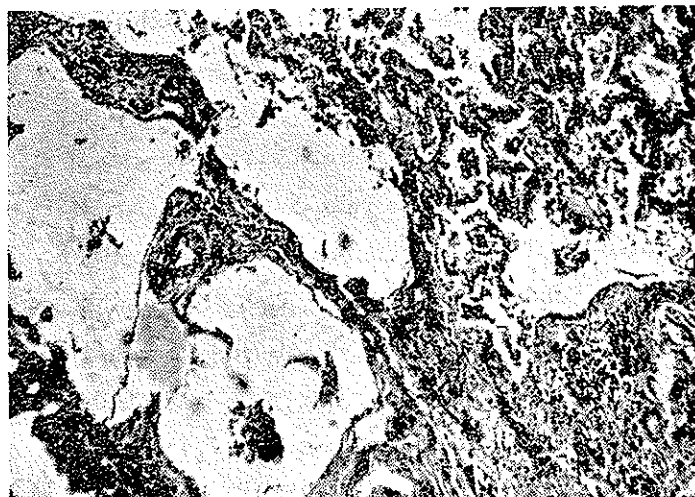
تفلسی در اشخاص بالغ تفاوتی نداشته است [۱۷]. جوان ترین بیمار بچه ۷ هفته ای است که توسط بکتا (Buchta) و همکارانش گزارش شده است [۵]. دکتر شنايدر (Schneider) و همکارانش نیز يك مورد را در بچه ۴ ساله شرح داده اند [۱۹] و همچنین دکتر باتس (Bates) و همکاران نیز موردی در بچه ۱۱ ساله گزارش کرده اند که در گزارش اخیر توجه بمنظره بافت شناسی قبل و بعد از درمان گردیده است و جالب آنکه مداوای بیمار دکتر باتس با درمانی که توسط دیگران ارائه گردیده است متفاوت است [۱۷]. در حالیکه ایون (Even) تا ۱۹۶۶ توانسته است فقط ۶ مورد از بیماری مزبور را (ایون آنرا سندرم لیپو Liebow's Syndrome نامیده است) در کمتر از ۲۰ سال جمع آوری کند [۶] ولی گزارشات بعدی ارقام زیادتری نشان میدهد [۱۶، ۱۷] و بر حسب تخمین روزنو و همکاران موارد بیماری در بچه های کمتر از ۱۰ سال تا ۱۰٪ موارد را در بر میگیرد.

این بیماری سیر مزمن داشته و تقریباً در تمام موارد تنگ نفس پیشرونده دیده شده است. در بعضی موارد شروع بیماری با حالت زکام بوده است. بیماران سرفه بدون خلط دارند. گریزی شکل شدن انگشتان تقریباً در تمام موارد و گرفتاری صدا، خستگی، کم شدن وزن و سیانوز در اغلب گزارشها مشاهده شده است. معمولاً بیماران تب ندارند، بیمارما تنگ نفس پیشرونده همراه با گریزی شکل شدن انگشتان و سیانوز داشته و در دوران بیماری تب نداشته است. سرفه می کرده است ولی برعکس موارد گزارش شده خلط زردنگی داشته است. امتحان رادیولوژیک در اکثر موارد یک تیرگی یکنواخت بخصوص در قاعده ریثین نشان داده است (Ground Glass) [۱۰ و ۱۱ و ۱۲] ولی در اکثر موارد یک به توسط پاجفسکی (Patchefsky) و همکارانش گزارش شده است ضایعات ریوی بصورت علائم بیماری بینابینی منتشر و دوطرفه با درجات مختلف فیبروز و برنشیکتازی کیستیک (منظره لانه زنبوری) بوده است [۱۵].

در رادیوگرافی بیمار گزارش شده توسط ما علائم رادیو-لوژیک بصورت انفیلتراسیون منتشر و احتقان بوده است که قسمتی از این تغییر مربوط به علائم نارسائی قلبی بیمار می باشد. در یکی از بیماران گزارش شده توسط روزنو و همکارانش [۱۷] علائم رادیولوژی نیز بصورت انفیلتراسیون بوده است. در بعضی از بیماران علائم رادیولوژی مشخص وجود ندارد چنانکه در دو بیمار از ۱۸



شکل ۱۱- در داخل آو او لها در بین پنوموسیت های تفلس یافته تعداد فراوان سلولهای آماسی تک هسته ای و چند هسته ای دیده میشود.



شکل ۱۲- برنشیلای گشاد شده با ایجاد منظره لانه زنبوری دیده میشود.

آلوئولی و ازدیاد خفیف ضخامت دیواره مجاری هوایی مشخص میشود. بدون آنکه در هیچیک از این موارد نکروز یا غشاء هیالین دیده شود. بنظر عموم مؤلفین این موارد چه از نظر بالینی و چه از نظر آسیب شناسی از سایر ذات الریه های بینابینی قابل تمیز هستند. این بیماری در هر دو جنس بطور مساوی گزارش شده است. سن ابتلا بین ۳۰ تا ۵۵ سالگی است ولی در بچه ها نیز موارد بیماری دیده شده است.

روزنو و همکاران (Rosenow II) دو مورد را در دو بچه یکی ۸ ساله و یکی ۴ ۱/۲ ساله گزارش کرده اند که با ذات الریه بینابینی

مورد گزارش شده توسط دکتر لیو و همکارانش [۱۱] علائم مرضی در رادیوگرافی بیماران دیده نشده است. نتیجه آنکه گرچه ممکن است در اکثر بیماران علائم رادیولوژی مشخص ذات‌الریه تفلسی دیده شود ولی عمومیت نداشته و اختصاصی نیست.

تست‌های آزمایشگاهی عادی معمولاً در حدود طبیعی است و هیچکدام ارزش تشخیصی و یا پیش‌آگهی ندارند.

تست‌های اعمال حیاتی در مواردیکه انجام شده است تغییراتی نشان می‌دهند که از همه مشخص تر کاهش گنجایش حیاتی (vital capacity) (کمتر از ۰/۸۰) است که در ۷ مورد از بیماران دکتر لیو و همکارانش دیده شده است [۱۱]. در بیمار ماتست‌های اعمال حیاتی انجام نشده است.

در اکثر موارد گزارش شده ضایعه قلبی مشاهده نشده است. جزئیات مورد از بیماران دکتر لیو که قلب ریوی داشته است. بیمار ما نیز مبتلا به نارسائی قلبی بوده است.

تشخیص آسیب شناسی در اکثر موارد بتوسط بیوپسی ریه تعیین شده است. در موارد کمی ریه از نظر ماکروسکپی در اتوپسی مورد مطالعه قرار گرفته است. بمقیده اسپنسر [۲۰] ریه از نظر ماکروسکپی سفت، کم هوا و خاکستری رنگ است. دکتر بوید بنقل از گنسلر باین موضوع توجه کرده است که ریه ممکن است از لحاظ ماکروسکپی تغییری نداشته باشد [۴]. در بیمار ماریتین سفت برنگ خاکستری تیره و دارای مناطق متعدد بصورت ضایعات دانه دار گرانولوبرنگ خاکستری روشن بوده است. در سطح مقطع ریه برنجهای مخصوص در لو بهای تحتانی پرخونی وجود داشته که احتمالاً بعلت نارسائی قلبی بیمار بوده است؟

امتحان میکروسکپی کاملاً اختصاصی است. در داخل آلوئولهای ریوی تعداد فراوان سلولهای درشت با سیتوپلاسم آئوزینوفیل گرانولر و هسته‌های گرد و بزرگ (پنوموسیت II) دیده میشود. سلولهای مزبور گاهی بصورت جدا از هم و آزاد بوده و گاه بصورت توده‌های مشابه سلولهای اپی تلیالی قرار میگیرند و در این موارد چند ضلعی هستند.

سلولهای ژانت چند هسته‌ای نیز مشاهده می‌شود. پرولیفراسیون سلولها در دیواره مجاری عوائی انتهائی مشهود است در سیتوپلاسم اکثر این سلولها گرانولهای برنگ زرد یا قهوه‌ئی مایل بقرمز دیده میشود. این دانه‌ها هموسیدرین نیستند، چون تجسس آهن در آنها

منفی است. در رنگ آمیزی بطریقه Mac Manus دانه‌ها برنگ قرمز ارغوانی دیده میشوند و PAS مثبت هستند.

بدیهی است این سلولها وقتی پاس مثبت هستند که در داخل خانه‌های ششی قرار گیرند و در مواردیکه در جدار فضاهای هوایی قرار دارند این خاصیت دیده نمیشود [۷۹۶] در بین سلولها اشکال میتوتیک دیده میشود و این حالت نشان میدهد که این سلولها بیشتر ازدیاد می‌یابند تا اینکه تفلسی باشند [۱۱]. نکته جالب وجود انکلوژیونهای داخل هسته‌ئی است که بوسیله تعداد زیادی از مؤلفین و از جمله دکتر لیو گزارش شده است بطوریکه فکر میکردند شاید این اجسام ویروسی باشند ولی در مطالعات میکروسکپی الکترونیک که توسط فار و همکارانش [۷] و Mc Nary و همکارانش [۱۳] و مؤلفین دیگر انجام شده ویروسی مشاهده نگردیده است. این اجسام انکلوژیونی نه تنها در تمام موارد دیده نشده بلکه در مطالعات مقایسه‌ای که توسط پاچفسکی و همکارانش [۱۵] در بیوپسی‌های ریوی بیمارانی که ضایعات دیگری غیر از پنومونی بینابینی تفلسی داشته‌اند نیز این اجسام انکلوژیونی داخل هسته‌ای مشاهده شده است. در اغلب موارد ضایعات دیواره آلوئولها گزارش شده که بعلت ازدیاد بافت همبندی عضلانی صاف و یا ازدیاد عروقی بوده است. ارتشاح سلولهای آماسی تیپ لنفوسیت، پلاسموسیت و ائوزینوفیل از علائم ثابت هیستولوژیک است. ازدیاد لنفوسیت گاهی با ایجاد مراکز زایگر همراه بوده که در بعضی موارد بعلت ایجاد برجستگی در فضای آلوئولی باعث انسداد آنها گشته است [۱۱]. در برشهای هیستولوژیک مطالعه شده در بیمار ما نیز ضخامت دیواره آلوئولی و کانونهای متعدد لنفویید مشاهده شده است.

در این برشها پرخونی عروق و ازدیاد آنها همچنین خون‌ریزی در داخل و دیواره آلوئولها وجود داشته که موید احتقان ریوی است.

سیر بیماری بطرف فیبروز پیش‌رونده است. Farr و همکارانش [۷] با مطالعه برشهای متعدد هیستولوژیک نشان داده‌اند که با ازدیاد فیبروز تعداد سلولهای پنوموسیت پرولیفره و تفلس یافته کاهش می‌یابد و در مناطقی که فیبروز وجود نداشته تقریباً اکثر آلوئولها مملو از سلولهای درشت تفلسی بوده‌اند و در جاهائیکه فیبروز وسیع و پیش‌رفته وجود دارد سلولهای پنوموسیت تقریباً بسیار نادر است. از لحاظ اینکه فیبروز نسج بینابینی از اشکال ثابت بیماری است. مؤلفینی از قبیل اسکادینگ و همکاران Scadding اصطلاح

گرچه مطالعات زیادی در موارد اتیولوژی بیماری انجام شده است ولی تاکنون علت حقیقی بیماری مکشوف نگشته است. در بعضی از بیماران پانچسکی و همکارانش [۱۵] علائمی از قبیل آرتريت، میالژی (درد عضلانی) و راش‌های صورت مشابه لوپوس اریتماتوئید سکوئید دیده شده است. به عقیده آنها وجود تعدادی سلولهای ائوزینوفیل، پلاسموسیت و ندولهای لنفوئید بعضی با مراکز زایگر در دیواره آلئولها امکان دارد دکانوهای ثانوی در ایجاد ایمنو نوگلو بولینهایی داخل ریوی باشند و به همین علت با یافته‌های بالینی ذکر شده احتمال می‌دهند این بیماری از دسته بیماریهای هیپر- سانسیتیو بوده باشند.

از لحاظ پیش‌بینی باید تذکر داده شود که گرچه ذات‌الریه بینابینی تفرسی از گروه بیماریهای بینابینی مزمن ریه است ولی برخلاف آنها دارای پیش‌آگهی خوب است بطوریکه از ۱۸ مورد گزارش دکتر لیو و همکاران فقط یک بیمار در گذشته ۱۳ بیمار بد ازدو سال از تشخیص و درمان هیچگونه علامتی نداشته‌اند و از دو بیمار در کمتر از نوبت بیمار پس از ۱۳/۲ سال بعد از شروع بیماری زنده و سالم مانده است [۱۷] دکتر گولد (Gould) و همکاران گرچه بهلاج پذیری و خوش خیمی بیماری ایمان دارند ولی یک موردی را گزارش کرده‌اند که در مدت دوماه بیمار را از پای در آورده است. تشخیص بیماری بر مبنای بیوپسی ریه است که در تمام موارد گزارش شده منجر به تشخیص قطعی شده است و در این باره اکثر مولفین تشخیص زودرس را بوسیله بیوپسی ریه تأکید می‌نمایند.

مطالعات با میکروسکوپ الکترونی توسط مولفین مختلف انجام گرفته است. این مطالعات در قطعات جراحی و اتوپسی افزایش وسیع سلولهای پنوموسیت گرانولولر (تیپ II) را که دارای اشکال نامنظم و غیر طبیعی بوده‌اند نشان داده است [۶ و ۸].

از لحاظ درمان بیماری وضع جالبی دارد زیرا که ممکن است بخودی خود بیماری بهبود یابد و یا بهمان وضع ثابت باقی بماند ولی غالباً با درمان بهبود می‌یابد [۱۷] کورتیکواستروئید در درمان این بیماران نتیجه درخشان داشته است گرچه در مواردی قطع درمان باعث عود بیماری شده است [۱۷] در بیمار انیکه تحت درمان کورتیکواستروئید قرار گرفته اند بیوپسی پس از درمان بهبود ضایعات ریوی را نشان داد و در بیمار ۱۱ ساله دکتر باتس و همکاران بایک دوره درمان با ۶۰ میلی گرم کورتیکواستروئید در روز بهبودی حاصل نگردید تا اینکه بیمار بمدت ۶ هفته با سیکلوفوسفامید تحت درمان قرار گرفته و بهبود یافت. درمان مزبور مورد موافقت دکتر لیو و همکاران قرار گرفته است. در بچه‌ها از آنجا که استعمال

الوئولیت فیبروزیابنده تفرسی (Desquamative Fibrosing Alveolitis) را برای آن پیشنهاد کرده‌اند [۱۸] دکتر هینسن (Hinszen) و همکاران اینگونه ذات‌الریه‌های بینابینی را بدو دسته نوع دیواره‌ای (Mural) و نوع تفرسی (Desquamative) تقسیم کرده‌اند. به عقیده آنها در نوع دیواره‌ای سلولهای پنوموسیت گرانولر بندرت دیده می‌شود [۱۰]. این نظریه مورد قبول قرار نمی‌گیرد زیرا که در برشهای متعدد میتوان هر دو منظره را دید و در مراحل انتهایی نوع تفرسی نیز فیبروز شدید جانشین عناصر سلولی می‌شود.

از نظر بافت‌شناسی ضایعات را بر اساسی چند تقسیم کرده‌اند که ممکن است تمام این مراحل در یک بیمار دیده شود. در مرحله زودرس ابتدائی ضایعه بصورت خیز جدار خانه‌های ششی همراه با ضخیم شدن آن، افزایش تعداد موئینه‌های خونی و ارتشاح سلولهای پلاسموسیت و لنفوسیت و عیستوسیت و بندرت ائوزینوفیل است. معمولاً در این مرحله جدار خانه‌های ششی خراب نمی‌شود. در مرحله کمی پیشرفته افزایش رشته‌های کلاژن و کم شدن تعداد سلولهای تک‌مستهای جلب توجه میکند و در مرحله پیشرفته جدار آلئولها کاملاً ضخیم، تعداد موئینه‌ها خیلی کم و فضای هوایی گشاد و ساده و کیستیک میشوند. بیشتر سلولها در این مرحله فیبروبلاست و بندرت پلاسموسیت است. در داخل آلئولها نیز در مرحله زودرس تعداد سلولهای پنوموسیت زیاد و هر چه بمرحله انتهائی برسیم تعداد این سلولها کم میشود. ادامه و اتصال سلولهای خانه‌های ششی با سلولهای دیواره‌ای غالباً مشاهده میشود و بخصوص قرار گیری این سلولها در اطراف برونشیولهای تنفسی جالب توجه است ولی در محل‌هایی که سلولهای پنوموسیت به جدار آلئول تکیه داشته است هیچگونه اتصالی بین سلولهای داخل خانه‌های ششی و جدار خانه‌ها موجود نبوده و غشاء بازال سالم بوده است.

ایجاد سلول ژانت بر اثر یکی شدن سلولهای تفرسی یافته است ولی بهر صورت تعداد آنها آنقدر زیاد نیست که بتوان آنرا در گروه ذات‌الریه‌های بینابینی با سلول ژانت Giant-Cell (GIP) Interstitial Pneumonia قرار داد [۱۲] گرچه بهاوات (Bhacwat) و همکاران وعده‌ای از مولفین خواسته‌اند بین ذات‌الریه بینابینی تفرسی و بیماری پروتئینوز ریوی Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) ارتباط قائل شوند [۳] ولی در هیچیک از گزارش‌های بقیع این نظریه موجود نیست به‌لاوه از هیچیک از بیماران گزارش شده در مطبوعات پزشکی و همچنین بی‌مار ما نکر و بافتی و یا غشاء هیالین دیده نشده است.

پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است. ذات‌الریه بینابینی تفرسی در گروه بیماری‌های فیروز بینابینی مزمن ریه قرار دارد که تشخیص آن منحصراً با امتحان بافت شناسی امکان پذیر است. اگر علائم بالینی نظراً بطرف بیماری مزبور هدایت کند در این صورت بیوپسی ریه بسیار با ارزش و تشخیص را می‌توان بر مبنای آن مسجل کرد. پیش‌بینی بیماری خوب و درمانش بوسیله کورتیکو استروئید است. اذاروهای دیگر مثل سیکلوفوسفامید نیز نتایج خوبی در معالجه بیماری بدست آمده است.

کورتیکو استروئید بمدت طولانی ممکن است سبب بروز عوارض ناانگار گردد لازم است این درمان بطور تناوبی انجام گیرد و در حدفاصل اذاروهای دیگر استفاده کرد. بهر حال دوره درمان با کورتیکو استروئید متفاوت گزارش شده است و قطع دارو باید بتدریج در مدت یک یا دو سال انجام گیرد.

خلاصه :

در این گزارش یک مورد ذات‌الریه بینابینی تفرسی در یک مرد چهل ساله شرح داده شده است و گزارشهای دیگران در مطبوعات

References :

- 1- Ansari A., Buechner HA and Brown. M.: Dis. Chest. 53: 511, 1968.
- 2- Armin K., Edit. Pathology: Sec. Vol. Teheran Univer. Press. 1352. Pf. 660.
- 3- Bhacwat A. G., Wentworth P., and Conen P. E. Chest. Vol. 58. P. 326, 1970.
- 4- Boyd W., A Text-Book of Pathology eight Ed. Pp. 719-720. 1970
- 5- Buchta, RM., Park S & Giammend St.: Amer. J. Dis. Child. 120: 341-343, 1970
- 6- Even P.: Sem. Hop. Paris. 42: 614, 1967.
- 7- Farr, GH. Harley Ra & Hennigar GR: Amer. J. Pathol. 6: 347-354, 1970.
- 8- Gaensler, EA., Goff AM. & Prowse GM. DLP. New Eng. J. Med.: 274: 113, 1966.
- 9- Gould V. E. Gleason T. H., and Winterscheid: Chest. Vol. 59, P. 349, 1971.
- 10- Hinson K. F. W., Human Pathology. 1: 275, 1970.
- 11- Liebow, AA, Steer A & Billingsley GG.: Amer. J. Med. 39: 369-404, 1965.
- 12- Liebow AA.: In the Lung: An International Academy of Pathology monograph: Edit. By Averill A. Liebow, The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1969, Pp. 332.
- 13- McNary:, Jr. WF. and Gaensler E. A.: Ann. Int. Med. 74: 404-407, 1971.
- 14- Millard, M. In Pathology Edited By W. A. Anderson Sixth Ed. 1971, Pp. 943.
- 15- Patchefsky, AS, Banner M. & Freundlich IM.: Ann. Int. Med. 74: 322, 1971.
- 16- Robbins, SL. & Angell M.: In Basic pathology, WB. Saunders Co. Philadelphia, 1971 Pp. 360.
- 17- Rosenow III EC. O'Connell EJ. & Harrison Jr. EG.: Amer. J. Dis. Child. 120: 344-348, 1970.
- 18- Scadding T. G., Fibrosing Alveolitis, Brit Med. J. 2-818, 1964.
- 19- Schneider, RM., Nevus DB. and Brown HZ: DLP. New Eng. J. Med. 277: 1056, 1967.
- 20- Spencer H., Pathology of the Lung: Second Ed. Pergamma Press. 1968, Pp. 775-7.